

標題：「傷腦」筋，預防性抗癲癇用藥的選擇與必要性
投稿者資訊：奇美醫療財團法人奇美醫院 藥劑部 花逸茗 藥師

建議改善之健康照護處置

癲癇是腦部損傷後常見的併發症，以腦傷後七日為切點分成 early seizure 和 late seizure，根據 American Academy of Neurology 及 The Brain Trauma Foundation Guideline，預防性給予抗癲癇藥可減少 early seizure 的發生，對於 late seizure 則無效益，目前臨床上仍可發現長期使用抗癲癇藥以預防創傷後癲癇的治療方式，此外指引建議 phenytoin 為治療首選，但因其副作用與交互作用，目前多以 valproate 取代，因此欲透過最新證據來檢視目前抗癲癇藥以及療程是否符合最大效益。

實證內容

2015 年發表於考科藍圖書館中的 1 篇文獻回顧，探討腦部損傷者預防性使用抗癲癇藥的適當性，共納入 10 篇 RCT (N=2326)，嚴重度以中重度為主，分為 (1)抗癲癇藥與安慰劑或一般照護、(2)神經保護劑與安慰劑或一般照護、(3)以及 phenytoin 與其他抗癲癇藥，探討之臨床指標為 early seizure 及 late seizure、死亡率與副作用。

研究發現使用抗癲癇藥與安慰劑相比，可減少 58% early seizure 風險 (RR=0.42, 95% CI 0.23-0.73, $I^2=29%$)，在 late seizure 無顯著效益 (RR=0.91, 95% CI 0.57-1.46)，在品質、療程、藥物品項等次分組分析中亦無顯著差異，但敏感性分析中發現年齡對於 early seizure 結果有顯著改變 (RR=0.36, 95% CI 0.21-0.60, $I^2=12%$)。此外，不論是 phenytoin, levetiracetam 或 valproate 對於預防 early seizure 或 late seizure 皆無差異。

論述

利用考科藍的偏差風險(Risk of Bias, ROB)與 GRADE，針對各指標進行 ROB、一致性、外推性等評估 (圖一)。

Early seizure 部分，多數文獻提到隨機分配與盲性，僅 Pechadre 1991 追蹤率低且未交代原因，因大多未提及副作用或死亡率故存在結果報告偏差，其他偏差如未交代轉換治療原因、未達理想藥物濃度或急診處置兩組不同，故整體偏差風險高。一致性部分，各篇納入與排除條件有所差異，Young 2004 只收小於 10 歲以下孩童，敏感性分析結果發現此為異質性來源，但年紀輕本是 early seizure 的高風險群，此異質性為正向干擾因子，Glötzner 1983 則額外給予 phenobarbital 與 diazepam 治療，外推性部分缺少亞洲數據，但目前未有種族與腦傷後癲癇有關的證據，故整體證據品質是低的。

Late seizure 部分，僅 Manaka 1992 追蹤率為 75% 且未交代原因，2 篇文獻提及初始條件不均，包含用藥組年紀較大、順從性較差、未達藥物治療濃度比例高，Manaka 1992 中其控制組曾使用過其他抗癲癇藥，故存在偏差風險。一致性部分，僅 2 篇排除孩童，3 篇未將有 early seizure 病史者排除，而 early seizure 與年紀為 late seizure 的危險因子，故整體證據品質是非常低的。

在 phenytoin 與其他抗癲癇藥直接比較的研究中，僅收納 2 篇文獻，其中一篇樣本數少且未提及如何隨機分配與盲性，另一篇提及 20% 受試者因副作用停止用藥，故整體證據品質為低的。

根據目前最新證據品質、利弊考量、偏好、費用，對於有中重度腦傷者可考慮給予藥物預防 early seizure，而是否長期使用則須根據腦損傷部位以及 late seizure 因子評估才能決定 (圖二)。

參考文獻

1. Zimmermann LL, Diaz-Arrastia R, Vespa PM. Seizures and the Role of Anticonvulsants After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery clinics of North America* 2016;27:499-508.
2. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd009900.
3. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degrado JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2013;70:759-66.

Question: AED compared to placebo for preventing epilepsy following traumatic head injury

Setting:

Bibliography:

Quality assessment							N _e of patients		Effect		Quality
N _e of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AED	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Early seizure (follow up: range 7 days to 1 years)											
5	randomised trials	serious	very serious a,b,c	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	25/499 (5.0%)	68/488 (13.9%)	RR 0.42 (0.23 to 0.73)	81 fewer per 1,000 (from 38 fewer to 107 fewer)	⊕⊕○○ LOW
Late seizure (follow up: range 7 days to 1 years)											
6	randomised trials	very serious a,b,c,d	very serious a,b,c	not serious	not serious	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	81/518 (15.6%)	91/511 (17.8%)	RR 0.91 (0.57 to 1.46)	16 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 82 more)	⊕○○○ VERY LOW

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. different inclusion and exclusion criteria, ex age, severity, treatment duration and history of seizure
- b. Glotzner 1983 used other anticonvulsant therapy such as phenobarbital and diazepam
- c. Not all first dose was given before post-traumatic seizure
- d. Control group in Manaka 1992 study used other anticonvulsant therapy

圖一、抗癲癇藥物與安慰劑或一般照護相比，對於早期癲癇、晚期癲癇之整合結果與證據品質

建議強度

- 強烈建議
- 薄弱建議
- 薄弱反對
- 強烈反對



建議強度	臨床指標	證據品質	好處與壞處	偏好與價值	費用與資源
<input checked="" type="checkbox"/> 薄弱建議	早期癲癇	低	降低58%癲癇風險 藥物副作用風險	可減少癲癇發生率	有健保給付
<input checked="" type="checkbox"/> 強烈反對	晚期癲癇	非常低	降低9%癲癇風險 藥物副作用風險	效果強度不佳 結果無顯著差異	有健保給付

圖二、GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations)